

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
СОЧЕТАННОЙ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ****Я.В. Соболевская¹, Е.Г. Асирян²**¹УЗ «Витебская областная детская клиническая больница»²УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»**Реферат**

Проблема бронхиальной астмы у детей занимает важное место среди современных проблем медицины и здравоохранения. Доказано, что эта патология, как правило, сочетается с различными сопутствующими заболеваниями, причем наиболее часто установлено сочетание с другим аллергическим заболеванием.

Авторы статьи изучили и обобщили представленные в литературе данные по сочетанной аллергопатологии. Проанализированы результаты эпидемиологических исследований, а также особенности патогенеза, клинической картины сочетания бронхиальной астмы с аллергическим ринитом, а также бронхиальной астмы с атопическим дерматитом.

Несмотря на значительное количество проводимых исследований, изучение бронхиальной астмы, а также сочетание этого заболевания с коморбидной патологией у детей сохраняет свою актуальность. Знание особенностей патогенеза, клинической картины позволит разработать адекватные схемы терапии, профилактики и реабилитации пациентов с сочетанными вариантами аллергопатологии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит, дети.

EPIDEMIOLOGICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF CONCOMITANT ALLERGIC DISEASES**Y.V. Sobolevskaya¹, E.G. Asiryani²**¹Health Care Institution "Vitebsk Regional Children's Clinical hospital"²Educational institution "Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University"**Abstract**

The problem of bronchial asthma in children occupies an important place among the modern problems of medicine and health. It is proven that bronchial asthma, as a rule, is combined with various concomitant diseases, and the most often found combination is with another allergic disease.

The authors of the article studied and summarized the data presented in the literature on combined allergopathology. The results of epidemiological studies, as well as features of pathogenesis, clinical picture of combination of bronchial asthma (BA) with allergic rhinitis (AR), as well as bronchial asthma with atopic dermatitis (AD) are analyzed.

Despite the significant amount of research, the study of asthma, as well as the combination of this disease with comorbid pathology in children, remains relevant. The knowledge of the features of pathogenesis, clinical picture will allow to develop adequate schemes for treatment, prevention and rehabilitation of patients with combined allergopathology options.

Key words: bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, children.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По результатам различных эпидемиологических исследований, среди детского населения экономически развитых стран частота встречаемости атопического дерматита (АД) варьируется от 3 до 28%. В России и странах СНГ эти цифры колеблются в пределах от 5,2 до 15,5%, а в отдельно взятых регионах – от 20 до 24%. В Республике Беларусь показатели достигают 27,9% у детей в возрасте 1-11 лет, у подростков 12-18 лет – 14%

[1, 2, 3, 4]. Так же между различными атопическими заболеваниями отмечают тесную взаимосвязь: у 20-60% пациентов с АД выявлена бронхиальная астма (БА), у 30-45% – аллергический ринит (АР). С другой стороны, 15-40% пациентов с АР имеют БА, а 76-80% пациентов с БА отмечают АР [5, 8, 9, 10]. По результатам других исследований, у 63,9% пациентов с БА отмечается сопутствующая патология, в частности у 39,1% пациентов – АР, у 17,4% – АД [12]. При обследовании детей, страдающих АД, выявлено, что сочетанную аллергопатологию имеют

48% детей, в частности, БА диагностирована у 21%, АР – у 17% пациентов, сочетание АД с АР и БА – у 38% детей [13]. При обследовании детей с АР коморбидные аллергические заболевания были диагностированы у 68,8% детей, у 30,5% – БА, у 25,3% – АД, у 13,0% – БА и АД [14].

Многие исследователи подчеркивают, что наличие АР является главным фактором риска развития БА. Так, например, японские ученые изучили особенности поражения верхних и нижних дыхательных путей у 130 детей с БА в возрасте 2-10 лет. По данным их исследования, у детей с сочетанием БА и АР, диагноз АР предшествовал БА в 33,7% случаев, у 31,7% пациентов БА предшествовала АР, а у 26,7% детей диагноз БА и АР установлен одновременно [5, 11].

Шведские ученые провели эпидемиологическое исследование детей от рождения и до 12-летнего возраста, в котором изолированный АР и диагноз БА выявлен у 2% пациентов на первом году жизни, их сочетание отмечено в 1% случаев для каждого заболевания, что свидетельствует об одновременном возникновении БА и АР. Уже в возрасте одного года коморбидность БА с АР и/или АД отмечалась в 38% случаев, при этом к 12 годам жизни детей наблюдался рост до 67м% случаев. По другим данным, у 76% детей с БА в возрасте 5-18 лет выявлен сопутствующий АР, симптомы которого в 91,7% случаев проявлялись в течение последних 12 месяцев [5, 6, 7].

Во многих источниках описана концепция «атопического марша», которая используется для описания прогрессирования atopических расстройств от АД у младенцев, до АР и БА у детей в будущем. Например, установлено, что 50% детей, заболевших АД до 1 года и 30% пациентов, заболевших в возрасте 1-5 лет, впоследствии имеют клиническую картину респираторной аллергии. Причем, у многих при проявлении респираторных симптомов исчезали проявления АД, что, по мнению исследователей, было связано со «сменой шокового органа» – переключением иммунного ответа с кожи на слизистую респираторного тракта [15, 16]. Доказано, что наличие у ребенка АД является фактором риска развития БА в будущем в 10-30% случаев [17]. Однако, когда помимо проявлений АД на первом году жизни, ребенок имеет ещё и отягощенный семейный аллергоанамнез, вероятность развития БА возрастает до 50,2% [15]. Эти исследования подтверждают необходимость профилактики БА в группе детей, страдающих АД.

ФАКТОРЫ РИСКА АТОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Аллергены – это антигены и гаптены, способные индуцировать аллергические реакции [18]. Вызвать синтез IgE, который составляет основную массу аллергических антител, способны белки, чужеродные для человека в антигенном отношении. Они должны обладать двумя или более антигенными детерминантами, которые способны связываться со специфическими IgE-антителами, фиксированными на поверхности тучных клеток. Идеальный размер аллергенных протеинов определяется иммуногенностью белка, менее

иммуногены белки меньших размеров. Соединения с молекулярным весом в 10 000 дальтон представляют нижнюю границу для иммунного ответа, пептиды малых размеров могут воздействовать на организм как гаптены [19]. Известны следующие пути поступления аллергенов в организм человека: оральный, ингаляционный, а также контактный.

По теории «атопического марша», у детей первого года жизни в клинике аллергических заболеваний преобладают желудочно-кишечные и кожные симптомы, чаще всего вызываемые различными пищевыми аллергенами, а затем, с течением времени, развивается астма и ринит с сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам. Это происходит из-за недостаточности продукции секреторных IgA, а так же в связи с незрелостью барьерной функции слизистой оболочки дыхательного и пищеварительного тракта, особенно у детей первых 2 лет жизни, что способствует запуску процесса сенсibilизации организма ребенка, за счет поглощения различных аэроаллергенов дендритными клетками слизистой [19, 22, 26].

У детей грудного возраста первичным аллергеном, вызывающим развитие кожных симптомов аллергии, является белок коровьего молока. По данным исследования, на первом году жизни аллергия к белкам коровьего молока у детей, находящихся на искусственном вскармливании, встречается у 2-7% младенцев, на естественном вскармливании – у 0,5-1,5% детей [20]. Есть данные, что у 20-25% детей первого года жизни, которые получают смеси на основе изолята соевого белка, возникают или обостряются различные проявления атопии [21, 22]. Использование смеси на основе козьего молока у детей первых месяцев жизни, находящихся на раннем искусственном или смешанном вскармливании, составляющих группу риска по развитию атопии, позволяет снизить в 1,7 раза риск развития atopического марша [23].

Многие исследователи отмечают увеличение частоты аллергических реакций на злаковые продукты, чаще всего на белки пшеницы и ржи, реже – риса, овса, гречихи. Сенсibilизация к злакам, как правило, является после расширения рациона питания в связи с введением прикорма. Доказано, что дети с аллергией на продукты питания в 6 раз чаще страдают от тяжелой астмы в старшем возрасте, в сравнении с пациентами, не имеющими в анамнезе пищевой аллергии [24]. Согласно данным исследования, 40% детей, у которых была диагностирована аллергия на яйцо и/или рыбу в течение первых трех лет их жизни, имели симптомы астмы в школьном возрасте [25].

В соответствии с согласительным документом Европейской академии алергологии и клинической иммунологии «ARIA» (Allergic rhinitis and its impact on asthma – Аллергический ринит и его влияние на астму) принята концепция «единая дыхательная система, единое заболевание» [27, 54]. Эту концепцию подтверждают данные исследования, показавшие на материале более четырех с половиной тысяч пациентов, что терапия АР сокращает почти в три раза частоту обострений БА [51]. Пациенты с персистирующим

АР имеют сниженные показатели функции внешнего дыхания, что также является признаком раннего вовлечения в воспалительный процесс нижних дыхательных путей [27, 50].

С точки зрения анатомо-физиологических особенностей респираторной системы, развитие АР происходит из-за снижения барьерной функции слизистой носа, что способствует увеличению проницаемости слизистой для различных ингаляционных аллергенов и облегчает их поступление в нижние отделы респираторной системы, увеличивая при этом риск развития гиперреактивности бронхов и обострения симптомов БА. Однако существуют различия в морфологическом строении слизистой и подслизистой оболочек респираторной системы. У пациентов с АР может присутствовать небольшое утолщение ретикулярной базальной мембраны, но утолщение базальной мембраны и отложение коллагена при участии миофибробластов более выражены у пациентов с БА. Острая обструкция полости носа в основном является результатом дилатации сосудов, в то время как бронхиальная обструкция преимущественно обусловлена спазмом гладкой мускулатуры бронхов [27, 28, 29]. Именно поэтому многие исследователи обращают внимание на частые предшествующие острые респираторные инфекции – один из факторов риска развития аллергии у детей в будущем.

Еще одним фактором риска развития сочетанных форм БА у детей является отягощенный аллергоанамнез. По данным исследования, 66,7% пациентов имеют отягощенный анамнез по аллергическим заболеваниям, причем частота наследственной отягощенности астмы у пациентов с БА в сочетании с АР – 57,1%, у пациентов с изолированной астмой – 54,5%. Частота наследственной отягощенности АР у пациентов с другими аллергическими заболеваниями наблюдалась у 38,1%, с изолированным АР – у 15,2% [30].

Также проводились исследования влияния способа родоразрешения на риск развития аллергических заболеваний. По данным исследования, у детей, рожденных путем кесарева сечения, выше риск развития БА в будущем на 20% [31]. Также предполагают, что у детей, рожденных путем кесарева сечения, сниженное содержание бактериоидов в кишечной микрофлоре и измененный Th-1 клеточный ответ сохраняется на протяжении 2 лет жизни, что может с течением времени способствовать развитию БА [32]. Доказано, что состояние микрофлоры кишечника беременной связано с риском развития аллергических заболеваний и метаболических нарушений у ребенка [33, 34].

При изучении клинко-статистических особенностей распространенности аллергических заболеваний установлено, что на распространенность аллергопатологии влияет также пол пациентов и место их проживания. По данным исследования, частота БА среди женщин выше, чем среди мужчин, в 1,4 раза, АД, соответственно, в 1,3 раза. Сочетание симптомов БА и АР у женщин встречается в 1,3 раза чаще, чем у мужчин. Распространенность симптомов БА выше среди городского населения в 1,25 раза, АР в 2,5 раза, АД – в 2 раза [35].

МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ БА, АР И АД

Генетические аспекты

Бронхиальная астма – мультифакториальное заболевание, которое развивается при наличии генетической предрасположенности человека, вследствие влияния факторов внешней среды на экспрессию генов.

Использование молекулярно-биологических, иммунологических и генетических методов исследования значительно расширило представления об аллергических заболеваниях. К настоящему времени накоплено много новой информации, которая свидетельствует о том, что аллергия представляет собой сложные изменения в иммунной системе. Развивающиеся сдвиги, индуцированные аллергеном, приводят не только к появлению местных симптомов аллергии, но и развитию хронического воспалительного ответа.

Еще в начале XX века Cooke и Vander в своих исследованиях подтвердили наследственную предрасположенность БА. В 2016 году Ulema с соавторами в своем исследовании выявили наследственную обусловленность БА в 82% случаев, среди 25 306 близнецов в возрасте 9-12 лет, причем, у монозиготных близнецов БА диагностировалась намного чаще, чем у дизиготных. По данным ряда авторов, генетическая предрасположенность наблюдается в 60-80% случаев развития БА. Многочисленными исследованиями доказано, что генетические факторы многократно усиливают действие факторов внешней среды у пациентов с БА. Опубликованы результаты исследований геномных связей, которые охватили более 500 000 генетических вариантов для определения ассоциации с астмой [32, 36].

Согласно последним данным, ассоциированные с развитием БА гены предложено группировать по выполняемой ими функции. Выделяют гены, ответственные за ответ лимфоцитов второго типа (Th-2 ответ), к ним относятся GATA 3, STAT 6, некоторые виды интерлейкинов (IL). Кроме того, имеются гены, связанные с воспалением, с чувствительностью к факторам внешней среды, отвечающие за первичный иммунный ответ, ремоделирование дыхательных путей, бронхоконстрикцию, а также за дисфункцию эпителиального барьера. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что развитие БА является результатом изначальной дисфункции эпителиального барьера, а также нарушения первичного или адаптивного иммунного ответа.

Также известно, что существуют гены, которые отвечают не только за предрасположенность к астме, но и за тяжесть болезни. Выявлено, что между локусами, регулирующими уровень общего сывороточного IgE, и локусами, отвечающими за предрасположенность к астме, мало общего. Исходя из этого, можно сделать вывод о том, что повышение IgE не может быть единственным критерием постановки диагноза, что согласуется с отсутствием связи между сенсибилизацией и БА во многих популяциях [32, 37, 38, 39].

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ АТОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Аллергия в любом клиническом проявлении является одной из форм иммунного ответа. Изменения, индуцированные аллергеном, приводят не только к проявлению местных симптомов аллергии, но и развитию хронического воспалительного ответа.

О наличии единого общепатологического аллергического процесса при АР и БА свидетельствуют схожие изменения иммунологических сдвигов, особенно по «цитокиновому каскаду» [44]. У пациентов с БА в сочетании с АР отмечен дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов: повышение уровня ИФН- γ и снижение концентрации ИЛ-8 в сыворотке крови пациентов с неконтролируемой БА, что позволяет рассматривать указанные параметры в качестве биомаркеров контроля течения заболевания и хронизации воспалительного процесса [30].

Также доказательством системного вовлечения в воспалительный процесс всех отделов респираторной системы является увеличение концентрации ИЛ-5 и стимуляция эозинопоэза в костном мозге после попадания аллергена в кровоток [27, 52]. По данным результатов исследования, степень активности аллергического воспаления в дыхательных путях отражает повышение количества эозинофилов выше 5 %, также уровня общего IgE (свыше 16 МЕ/мл) в назальном секрете [46].

Степень выраженности дисбаланса между Th1 и Th2 лимфоцитами влияет на тяжесть течения атопического воспаления. Между Th1 и Th2 клетками существуют конкурентные отношения, при которых цитокины Th1 клеток (ИЛ-2, ИФН- γ) тормозят активность Th2 клеток. При снижении активности Th1 клеток происходит увеличение активности Th2 клеток, при этом синтезируемые ими цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13) индуцируют образование IgE В-клетками, что приводит к угнетению клеточного и, соответственно, гуморальных звеньев иммунитета [40, 53].

Многие авторы в своих исследованиях обратили внимание на то, что сенсibilизация IgE, раннее начало и тяжесть АД способствует прогрессированию и стойкости астмы в будущем. В свою очередь, тяжесть АД коррелирует с риском развития ринита и повышенным уровнем общего и специфического IgE-антител [14]. К примеру, по данным результатов исследования, 80,6% пациентов с продолжительностью БА более двух лет, а также имеющих сопутствующую аллергопатологию, имеют более высокий уровень общего IgE в сыворотке крови, что подтверждает IgE опосредуемый механизм аллергии [12]. Выявлено, что в 90% случаев характерной особенностью сочетанной формы БА и АР у детей является сенсibilизация к бытовым и эпидермальным аллергенам на фоне высокого уровня сывороточного IgE [46].

В исследовании Бабаковой, у 23% детей БА протекает на фоне гипоиммуноглобулинемии класса А (гипо-IgA), по данным другого исследования, данное сочетание наблюдалось в 33,8% случаев [43]. Причем у детей с гипо-IgA дебют БА чаще наблюдается у детей дошкольного возраста, тогда как при отсутствии нару-

шений в синтезе IgA возраст дебюта в основном 6-7 лет. В сыворотке крови детей с БА на фоне гипо-IgA отсутствует повышение синтеза IgE, в то время как у большинства пациентов с нормальным синтезом IgA, выявлена эозинофилия и гипер-IgE. Данные исследования подтверждают, что наличие снижения IgA не отражается на частоте коморбидных аллергических заболеваний, таких как АР и АД, у детей с БА [42].

При изучении состояния иммунной системы у пациентов с изолированным АД, а также с сочетанной аллергопатологией, выявлено, что для изолированного АД характерно изменение субпопуляционного состава лимфоцитов и нарушение функций нейтрофилов, в сравнении со здоровыми пациентами. При сочетании АД с БА выявлено значительное повышение количества IgE, при сочетании АД и АР выявлено повышение числа моноцитов, эозинофилов, а также снижение количества CD8+, CD56+, CD95+ лимфоцитов, повышение лизосомальной активности нейтрофилов и количества иммуноглобулинов А и Е. В отличие от иммунологических изменений показателей гуморального звена иммунитета, у пациентов с АД в сочетании с БА и у пациентов, страдающих только БА, установлено более низкое содержание CD20+ лимфоцитов, повышение количества иммуноглобулинов А, Е и уменьшение содержания компонентов комплемента [41]. Установлено, что у детей с АР и БА наблюдается снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, количества Т-лимфоцитов за счет уменьшения доли CD4+ субпопуляции, а также функциональной активности Т-лимфоцитов на фоне уменьшения количества средне- и высокоаффинных Т-лимфоцитов, повышения цитопатогенного эффекта лимфоцитов в культуре тканевых клеток, уровней циркулирующих иммунных комплексов и общего IgE в периферической крови [45].

В последние годы с помощью различных провокационных тестов проводятся многочисленные исследования, посвященные изучению локальной продукции IgE в слизистой оболочке носа, так называемой «энтопии». Местная продукция IgE в слизистой оболочке бронхов обнаружена у большинства пациентов с атопической БА и АР, то есть IgE продуцируется не только в лимфоидной ткани, мигрируя в слизистую оболочку полости, но и синтезируется локально именно в этих структурах. Локальная продукция IgE не является редкостью и у пациентов, у которых не удается подтвердить атопию, используя традиционные методы аллергодиагностики (25,7% пациентов с АР) [55].

Важным биомаркером служат эозинофилы, присутствующие в качестве одного из главных компонентов клеточной инфильтрации. При проведении местной интраназальной провокации как слизистой носа, так и бронхов, замечена генерализация аллергического воспаления. Через сутки после проведения аллерген-специфической провокации пыльцевым аллергеном у пациентов с изолированным АР отмечено значительное увеличение количества эозинофилов как в слизистой оболочке носа, так и в слизистой оболочке бронхов. Даже при отсутствии клинических проявлений острой фазы аллергической реакции, интраназальный прово-

кационный тест у детей и взрослых с АР усиливает признаки аллергического воспаления слизистой оболочки бронхов [27, 47, 48]. При проведении сегментарной бронхиальной провокации у пациентов с изолированным АР происходит увеличение количества эозинофилов, а также усиление экспрессии IL-5 в назальном эпителии спустя сутки. Данные исследования указывают на то, что текущее аллергическое воспаление и продолжающаяся антигенная стимуляция респираторного тракта, как правило, способствует распространению и усилению аллергического воспаления и могут способствовать манифестации БА [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема бронхиальной астмы у детей, несмотря на значительное количество проводимых исследований, до настоящего времени остается недостаточно изученной и сохраняет свою актуальность для исследователей всего мира. Следует помнить, что астма редко бывает изолированной, всегда следует особое внимание уделять выявлению сопутствующей патологии, что позволит подобрать адекватные схемы терапии, профилактики и реабилитации пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Мацук, О.Н. Атопический дерматит у детей: учеб.-метод. пособие / О.Н. Мацук. – Витебск: ВГМУ, 2013. – 100 с.
- Балаболкин, И.И. Атопический дерматит у детей / И.И. Балаболкин, В.Н. Гребенюк. – М.: Медицина, 1999. – 240 с.
- Короткий, Н.Г. Атопический дерматит у детей: руководство для врачей / Н.Г. Короткий. – Тверь: ООО «Издательство» Триада», 2003. – 238 с.
- Жерносек, В.Ф. Фенкарбол в комплексной терапии обострений атопического дерматита у детей на амбулаторном этапе / В.Ф. Жерносек // Медицинские новости. – 2007. – №4. – С. 59–62.
- Охотникова, Е.Н. Бронхиальная астма и аллергический ринит у детей до 6 лет: особенности терапии коморбидной патологии / Е.Н. Охотникова, Е.В. Шарикадзе // Современная педиатрия. – 2015. – №8 (72). – С. 111–116.
- Ballardini, N. Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12 – data from the BAMSE birth cohort / N. Ballardini, I. Kull, T. Lind [et al.] // Allergy. – 2012. – Vol. 67. – P. 537–544.
- Nijkamp, A. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma / A. Nijkamp, E.P. de Groot, E.J. Duiverman, P.L. Brand // Thorax. – 2012. – Vol. 67. – P. 582–587.
- Недельська, С.М. Алергічний риніт та бронхіальна астма пилкової етіології у дітей: ретроспективне дослідження клінічного перебігу / С.М. Недельська, Д.О. Ярцева, В.І. Мазур [та ін.] // Современная педиатрия. – 2013. – №1 (49). – С. 24–30.
- Гуртовая, М.Н. Аллергический ринит и бронхиальная астма: частота встречаемости, причины возникновения, клиника и лечение / М.Н. Гуртовая, Н.Н. Гребнева, Н.Я. Прокопьев // Молодой ученый. – 2014. – №2. – С. 318–326.
- Pawankar, R. World Allergy Organization (WAO) White Book on Allergy: Update 2013 / R. Pawankar, G.W. Canonica, S.T. Holgate [et al.]. – Executive Summary: WAO, 2013 – 239 p.
- Masuda, S. High prevalence and young onset of allergic rhinitis in children with bronchial asthma / S. Masuda, T. Fujisawa, H. Katsumata, J. Atsuta [et al.] // Pediatr Allergy Immunol. – 2008. – Vol. 19. – P. 517–522.
- Асирян, Е.Г. Особенности клинических и лабораторных исследований при бронхиальной астме у детей / Е.Г. Асирян, А.И. Голубева, О.Н. Мацук, О.В. Матющенко // Вестник ВГМУ. 2014. – Том 13, №5. – С. 87–91.
- Микульчик, Н.В. Дифференциально-диагностические критерии атопического дерматита у детей школьного возраста: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.09 / Н.В. Микульчик; Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск, 2007. – 24 с.
- Шахова, Н.В. Аллергический ринит у детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского Края: популяционное одномоментное исследование / Н.В. Шахова, Е.М. Камалтынова, Ю.Ф. Лобанов, Т.С. Ардадова // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Том 17, №3. – С. 236–243.
- Гладков, С.Ф. Предупреждение «атопического марша» – профилактика бронхиальной астмы / С.Ф. Гладков, Н.К. Перевощикова, Н.С. Черных // Мать и дитя в Кузбассе. – 2010. №1. – С. 7–13.
- Коростовцев, Д.С. Индекс Scord – объективный и стандартизированный метод оценки поражения кожи при атопическом дерматите / Д.С. Коростовцев, И.В. Макарова, В.А. Ревякина и др. // Аллергология. – 2003. – №3. – С. 39–43.
- Кондюрина, Е.Г. Динамика аллергического марша у школьников г. Новосибирска / Е.Г. Кондюрина, Т.Н. Елкина, Т.А. Филатова и др. // Аллергология. – 2003. – №4. – С. 36–39.
- Новиков, Д.К. Клиническая иммунология: учеб. пособие / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков. – Витебск: ВГМУ, 2006. – 392 с.
- Балаболкин, И.И. Бронхиальная астма у детей / И.И. Балаболкин. – М.: Медицина, 2003. – 320 с.
- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee: Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema // Lancet. – 1998. – Vol. 351 – P. 1225–1232.
- Паттерсон, Р. Аллергические болезни. Диагностика и лечение / Р. Паттерсон, Л.К. Греммер, П.А. Гринберг. – М.: ГЭОТАР Медицина. – 2000. – 733 с.
- Кудрявцева, А.В. Сочетанные кожные и респираторные проявления пищевой аллергии у детей: этиология, клиника, комплексная терапия / А.В. Кудрявцева, Т.Э. Боровик, С.Г. Макарова // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Том 10, №2. – С. 74–81.
- Гомзина, Е.Г. Аллергический ринит и его сочетанные формы у детей (распространенность, факторы формирования, разработка лечебно-профилактических мероприятий): автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.09 / Е.Г. Гомзина; Казан. гос. мед. ун-т. – Казань, 2006. – 18 с.
- Roberts, G. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study / G. Roberts, N. Patel, F. Levi-Schaffer [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2003. – Vol. 112 (1). – P. 168–74.
- Priftis, K.N. Asthma symptoms and bronchial reactivity in school children sensitized to food allergens in infancy / K.N. Priftis, D. Mermiri, A. Papadopoulou [et al.] // J Asthma. – 2008. – Vol. 45 (7). – P. 590–595.
- Loveless, M. Milk allergy: a survey of its incidence, experiments

- with a masked ingestion test / M. Loveless // *J. Allergy*. – 1990. – Vol. 21. – P. 489–499.
27. Иванова, Н.А. Коморбидность аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей / Н.А. Иванова // *Медицинский совет*. – 2014. – №6. – С. 54–58.
28. Undem, B.J. Neurobiology of the upper and lower airways / B.J. Undem, M. McAlexander, D.D. Hunter // *Allergy*. – 1999 – Vol. 54. – P. 81–93.
29. Jeffery, P.K. Allergic rhinitis and asthma: inflammation in a one-airway condition / P.K. Jeffery, T. Haahtela // *BMC Pulm Med*. – 2006. – Vol. 6 (1). – P. 1–12.
30. Козлова, О.С. Клинико-функциональные и иммунологические особенности бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом у взрослых : автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.25; 14.03.09/О.С. Козлова; Самарс. гос. мед. ун-т.– Самара, 2010. – 24 с.
31. Thavagnanam, S. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma/S. Thavagnanam, J. Fleming, A. Bromley, M.D. Shields, C.R. Cardwell//*Clin Exp Allergy*. – 2008. – Vol. 38 (4). – P. 629–633.
32. Ненартович, И.А. Эпигенетика бронхиальной астмы: обзор литературы/И.А. Ненартович//*Вестник ВГМУ*. – 2017. – Том 16, №2. – С. 7–14.
33. Lockett, G.A. Does allergy begin in utero / G.A. Lockett, J. Huoman, J.W. Holloway // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2015. – Vol. 26 (5). – P. 394–402.
34. Campbell, D.E. Mechanisms of allergic disease—environmental and genetic determinants for the development of allergy/ D.E. Campbell [et al.]//*Clin Exp Allergy*. – 2015. – Vol. 45 (5). – P. 844–858.
35. Шайхутдинова, Т.В. Клинико-статистические особенности распространенности бронхиальной астмы и сочетанных с ней аллергических заболеваний в условиях отдельного региона Северо-Запада Российской Федерации: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.05 ; 14.00.33/Т.В. Шайхутдинова; Новгор. гос. ун-т им. Я.Мудрого.–Великий Новгород, 2005.–28 с.
36. Portelli, M. Genome-Wide Association Studies in Asthma / M. Portelli, I. Sayers // *Wiley CDA*. – 2017. – P. 23.
37. March, M.E. Genetic polymorphisms and associated susceptibility to asthma / M.E. March, P.M. Sleiman, H. Hakonarson // *Int. J. Gen. Med*. – 2013. – Vol. 6. – P. 253–265.
38. Шаймуратов, Р.И. Долгосрочный прогноз бронхиальной астмы: от постановки диагноза до хронизации процесса / Р.И. Шаймуратов, А.А. Визель // *Вестник современной клинической медицины*. – 2012. – Том 5, № 1. – С. 56–62.
39. Moffatt, M.F. Consortium-Based Genomewide Association Study of Asthma / M.F. Moffatt, D.Ph. Ivo, G. Gut [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2010. – Vol. 363, № 13. – P.1211–1221.
40. Осипова, Г.Л. Оптимизация патогенетической терапии бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний: дис. д-ра. мед. наук: 14.00.43; 14.00.46 / Г.Л. Осипова. – Москва, 2003. – 220 с.
41. Маркина, О.В. Состояние иммунной системы у больных с атопическим дерматитом в сочетании с другими аллергозами и в комбинации с хроническими воспалительными заболеваниями: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.36/ О.В. Маркина; Челябин. гос. мед. акад. – Челябинск, 2003. – 22 с.
42. Бабакова, И.А. Атопическая бронхиальная астма у детей на фоне гипоиmuноглобулинемии класса А/И.А. Бабакова // *Смоленский медицинский альманах*. – 2016. – №1. – С. 24–26.
43. Слабкая, Е.В. Клинические особенности селективной недостаточности IgA у детей младшего возраста / Е.В. Слабкая, Л.В. Сазоненкова, Ю.Л. Андреевкова, Р.Я. Мешкова // *Вестник СГМА*. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 27–33.
44. Рябова, Л.В. Клинико-иммунологические особенности аллергического ринита и бронхиальной астмы, оптимизация лечения: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.05; 14.00.36/ Л.В. Рябова; Челябин. гос. мед. акад. – Челябинск, 2009. – 47 с.
45. Нестерова, А.В. Клинико-иммунологические особенности аллергических ринитов при сочетании с атопической бронхиальной астмой у детей: дис. канд. мед. наук: 14.00.36 / А.В. Нестерова; Воен.-мед. акад. им.С.М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2005. – 123 с.
46. Зайнетдинова, Г.М. Оптимизация диагностики и лечения сочетанных форм бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей: дис. канд. мед. наук: 14.00.09; 14.00.36 / Г.М. Зайнетдинова; Казан. гос. мед. ун-т. – Казань, 2006. – 142 с.
47. Mascha, K. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children / K. Mascha, M.D. Rochat, Ph.D. Sabina Illi [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2010. – P. 1170–1175.
48. Braunstahl, G.J. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways / G.J. Braunstahl, S.E. Overbeek, A. Kleinjan, J.B. Prins [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2001. – Vol. 107. P. 469–476.
49. Braunstahl, G.J. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients / G.J. Braunstahl, A. Kleinjan, S.E. Overbeek [et al.]//*J Respir Crit Care Med*. – 2000. – Vol. 161. – P. 2051–2057.
50. Ciprandi, G. Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on bronchodilation testing/G. Ciprandi, I. Cirillo, A. Pistorio [et al.] // *J Allergy Asthma Immunol*. – 2008. – Vol. 101. – P. 42–46.
51. Crystal-Peters, J. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits/J. Crystal-Peters, C. Neslusan, W.H. Crown//*J. Allergy Clin Immunol*. – 2002. – № 1. – P. 57–62.
52. Beeh, K.M. A single nasal allergen challenge increases induced sputum inflammatory markers in nonasthmatic subjects with seasonal allergic rhinitis: correlation with plasma interleukin-5 / K.M. Beeh, J. Beier, O. Kornmann, [et al.] // *Clin Exp Allergy*. – 2003. – Vol. 33. – P. 475–482.
53. Frieri, M. Clinical and basic science research on allergic rhinitis and asthma from Nassau University medical center/M. Frieri // *Allergy and Asthma Proc*. – 2001. – Vol. 22 (3). – P.167–172.
54. Bousquet, J. Allergic rhinitis and its impact on asthma / J. Bousquet, P. Van Cauwenberge, N. Khaltaev // *J Allergy Clin Immunol*. – 2001. – Vol. 108. – P. 147–334.
55. Научно-практическая программа РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. – Москва: Оригинал-макет, 2015. – 80 с.